

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PI WO 9606088 A1 19960229 (199615)* JA 51p C07D277-64

RW: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE

W: CA KR US

✓ JP 08109177 A 19960430 (199627) 11p C07D277-64

AB WO 9606088 A UPAB: 19960625

Benzothiazole sulphonamide cpds. and their acid addn. salts are new: A = 2-6C alkylene (opt. substd. by 1-4C alkyl); B = a gp. A or a bond; R1 = H or 1-4C alkyl; R2, R3 = H or 1-6C alkyl; or R2+R3 = 1-4C alkylene (opt. substd. by 1-4C alkyl). R4 = 3-7C cycloalkyl (opt. substd. by 1-4C alkyl).

USE - (I) inhibit abnormal IgE antibody levels and are useful for the treatment or prophylaxis of e.g. asthma, or as a bronchodilator.

Dwg.0/0

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 8-109177

(43) 公開日 平成 8 年 (1996) 4 月 30 日

| | | | | |
|----------------------------|-------|--------|-----|--------|
| (51) Int. Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| C 0 7 D 277/64 | | | | |
| A 6 1 K 31/425 | A C D | | | |
| | A C F | | | |
| | A E D | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 8

O L

(全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平 7-209408

(22) 出願日 平成 7 年 (1995) 8 月 17 日

(31) 優先権主張番号 特願平 6-193933

(32) 優先日 平 6 (1994) 8 月 18 日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000000033

旭化成工業株式会社

大阪府大阪市北区堂島浜 1 丁目 2 番 6 号

(72) 発明者 利根川 健

静岡県富士市鮫島 2 番地の 1 旭化成工業株式会社内

(72) 発明者 野崎 誉士秀

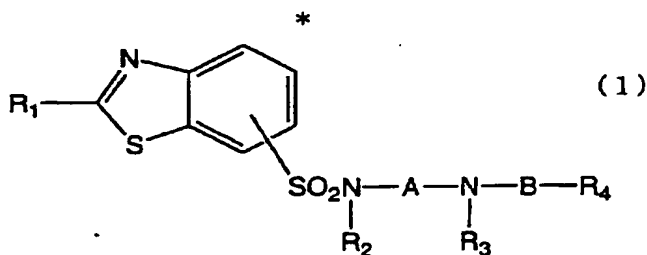
静岡県富士市鮫島 2 番地の 1 旭化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 シクロアルキルアルキルアミン誘導体およびその用途

(57) 【要約】

【構成】 一般式 (1)

* 【化 1】



(式中、A は炭素数 1～4 個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 2～6 個のアルキレン基を示し、B は炭素数 1～4 個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 1～6 個のアルキレン基を示すか、または単結合を示し、R₁ は水素原子または炭素数 1～4 個のアルキル基を示し、R₂ および R₃ は各々独立に水素原子もしくは炭素数 1～6 個のアルキル基を示すか、または R₂ および R₃ は一緒に炭素数 1～4 個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 1～4 個のアルキレン基を示

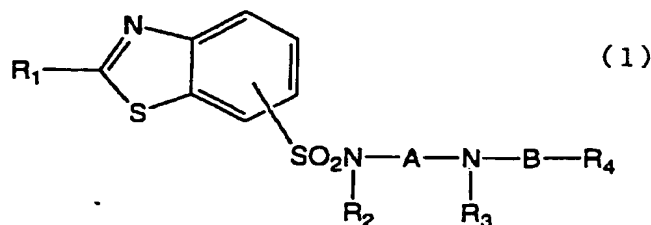
し、R₄ は炭素数 1～4 個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 3～7 個のシクロアルキル基を示す) で表されるシクロアルキルアルキルアミン誘導体またはその酸付加塩並びにそれらを有効成分とすることを特徴とする医薬。

【効果】 気管平滑筋弛緩作用および I g E 抗体産生抑制作用に優れており、医薬、特に、喘息治療・予防剤、気管支拡張剤または I g E 抗体レベルの異常により起こる疾病の治療・予防剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (1)

* 【化 1】



(式中、Aは炭素数1～4個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数2～6個のアルキレン基を示し、Bは炭素数1～4個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数1～6個のアルキレン基を示すか、または単結合を示し、R₁は水素原子または炭素数1～4個のアルキル基を示し、R₂およびR₃は各々独立に水素原子もしくは炭素数1～6個のアルキル基を示すか、またはR₂およびR₃は一緒に炭素数1～4個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキレン基を示し、R₄は炭素数1～4個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数3～7個のシクロアルキル基を示す)で表される化合物またはその酸付加塩。

【請求項 2】 一般式 (1)において、Aはメチル基で置換されていてもよいエチレン基かトリメチレン基を示し、Bはメチレン基かエチレン基を示すか、または単結合を示し、R₁は水素原子かメチル基を示し、R₂およびR₃は各々独立に水素原子を示し、R₄は炭素数3～7個のシクロアルキル基を示し、該式中のベンゾチアゾール環の6位または7位に基；-SO₂-N(R₂)-A-N(R₃)-B-R₄が結合している請求項 1に記載の化合物またはその酸付加塩。

【請求項 3】 一般式 (1)において、Aはメチル基で置換されていてもよいエチレン基かトリメチレン基を示し、Bはメチレン基かエチレン基を示すか、または単結合を示し、R₁は水素原子を示し、R₂およびR₃は一緒に炭素数1～4個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数1～4個のアルキレン基を示し、R₄は炭素数3～7個のシクロアルキル基を示し、該式中のベンゾチアゾール環の6位または7位に基；-SO₂-N(R₂)-A-N(R₃)-B-R₄が結合している請求項 1に記載の化合物またはその酸付加塩。

【請求項 4】 一般式 (1)で表される化合物が、N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン；N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロペンチルメチル-エチレンジアミン；N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロプロピルメチル-エチレンジアミン；N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘプチルメチル-エチレンジアミン；N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-トリメチレンジアミン；1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロヘキシルメチル-3-

10 メチル-1, 4-ジアザブタン；N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシル-エチレンジアミン；N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-(2-シクロヘキシルエチル)-エチレンジアミン；および、N-(6-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン；からなる群より選ばれた化合物である請求項 1または2に記載の化合物または酸付加塩。

20 【請求項 5】 一般式 (1)で表される化合物が、N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロペンチル-エチレンジアミン；1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロプロピルメチル-3-メチル-1, 4-ジアザブタン；および、N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロブチルメチル-エチレンジアミン；からなる群より選ばれた化合物である請求項 1または2に記載の化合物または酸付加塩。

【請求項 6】 N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミンまたはその酸付加塩である請求項 1または2または4に記載の化合物またはその酸付加塩。

30 【請求項 7】 請求項 1から6に記載のいずれか1つの化合物またはその薬理学上許容される酸付加塩を有効成分とすることを特徴とする医薬。

【請求項 8】 請求項 1から6に記載のいずれか1つの化合物またはその薬理学上許容される酸付加塩を有効成分とすることを特徴とする喘息予防・治療剤、気管支拡張剤またはIgE抗体レベルの異常により起こる疾病の予防・治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

40 【産業上の利用分野】 本発明は、新規なシクロアルキル(アルキル)アミノ基を含むベンゾチアゾールスルホンアミド誘導体およびその医薬用途に関するものである。

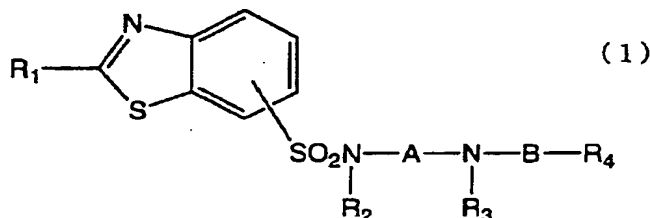
【0002】

【従来の技術】 WO92-14712号国際公開明細書(特開平5-1037号公報)には、抗ヒスタミン作用に基づく気管支平滑筋弛緩作用を有するベンゾチアゾールスルホニルアミノエチル誘導体、具体的には、化合物(20)として1-(6-ベンゾチアゾールスルホニルアミノエチル)-4-[3-(フェノキシ)プロピル]ピペラジン、即ち、1-(2-(6-ベンゾチアゾール

(0 0 0 3)

10

20



30

40

【0005】近年IgE抗体産生抑制物質が開発・報告されているが、喘息の治療においてこうした抗アレルギー剤の単独投与では限界があることも周知の事実である。このような状況下、より優れた気管平滑筋弛緩作用とIgE抗体産生抑制作用とを合わせ持つ新規化合物を提供することも好ましいものと思われる。

【課題を解決するための手段】前記課題を解決するために、本発明者らは鋭意研究した結果、新規化合物である後記一般式で示されるシクロアルキルアルキルアミン誘導体が優れた気管平滑筋弛緩作用およびI_{gE}産生抑制作用を有することを見出し、本発明を完成したものである。

【0008】

【化2】

リメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基が挙げられるが、エチレン基およびトリメチレン基が特に好ましい。このアルキレン基はそのいずれかの置換位置に直鎖または分鎖の炭素数 1~4 個のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、t-ブチル基等で置換されていてもよく、メチル基が好ましい例として挙げられ、例えばエチレン基の場合は 3 位にメチル基が入っている 1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロヘキシルメチル-3-メチル-1,4-ジアザブタンなどが好ましい。

【0011】基Bは炭素数1～4個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数1～6個のアルキレン基を示すか、または単結合として定義される。炭素数1～6個のアルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基が挙げられるが、メチレン基およびエチレン基がとくに好ましい。このアルキレン基は、上述の説明と同様にそのいずれかの置換位置に直鎖または分鎖の炭素数1～4個のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1

一メチルプロピル、*t*-ブチル基等で置換されていてもよくメチル基が好ましい例として挙げられる。また基Bとしては、単結合も好ましい。

【0012】基R₁において定義される炭素数1~4個のアルキル基としては、分鎖を有していてもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、*t*-ブチル基等が挙げられるが、メチル基が好ましい一例である。また基R₁としては、水素原子も大変に好ましい。基R₂およびR₃において定義される炭素数1~6個のアルキル基としては、分鎖を有していてもよく、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等が挙げられるが、メチル、エチル、プロピル基が好ましい。また基R₂およびR₃としては、各々に独立した水素原子も大変に好ましい。

【0013】また基R₂およびR₃は一緒に炭素数1~4個のアルキレン基である場合もある。このアルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン基が挙げられるが、エチレン、トリメチレン基が好ましい。このアルキレン基はそのいずれかの置換位置に直鎖または分鎖の炭素数1~4個のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、*t*-ブチル基等で置換されていてもよく、メチル基、エチル基が好ましい一例である。

【0014】更にまた、基R₄は炭素数1~4個のアルキル基で置換されていてもよい炭素数3~7個のシクロアルキル基として定義される。このシクロアルキル基としては例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル基が挙げられるがシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基が特に好ましい。このシクロアルキル基はそのいずれかの置換位置に直鎖または分鎖の炭素数1~4個のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、*t*-ブチル基等で置換されていてもよく、メチル基が好ましい一例である。

【0015】また、一般式(1)において、式中のベンゾチアゾール環の4位、5位、6位または7位に基；-SO₂-N(R₂)-A-N(R₃)-B-R₄が結合すると定義されるが、6位または7位に結合することが好ましく、特に7位が好ましい。本発明をして好ましい範囲は、一般式(1)において、Aはメチル基で置換されていてもよいエチレン基かトリメチレン基を示し、Bはメチレン基かエチレン基を示すか、または単結合を示し、R₁は水素原子かメチル基を示し、R₂およびR₃は各々独立に水素原子を示し、R₄は炭素数3~7個のシクロアルキル基を示し、該式中のベンゾチアゾール環の6位または7位に基；-SO₂-N(R₂)-A-N

(R₃)-B-R₄が結合している請求項1に記載の化合物またはその酸付加塩であるかあるいは、一般式

(1)において、Aはメチル基で置換されてもよいエチレン基かトリメチレン基を示し、Bはメチレン基かエチレン基を示すか、または単結合を示し、R₁は水素原子を示し、R₂およびR₃は一緒にエチレン基かトリメチレン基を示し、R₄は炭素数3~7個のシクロアルキル基を示し、該式中のベンゾチアゾール環の6位または7位に基；-SO₂-N(R₂)-A-N(R₃)-B-R₄が結合している請求項1に記載の化合物またはその酸付加塩である。本発明の目的化合物(1)の具体例として、以下の化合物を挙げるができる。

(1) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン

(2) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロペンチルメチル-エチレンジアミン

(3) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロプロピルメチル-エチレンジアミン

(4) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘプチルメチル-エチレンジアミン

(5) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-トリメチレンジアミン

(6) 1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロヘキシルメチル-3-メチル-1,4-ジアザブタン

(7) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシル-エチレンジアミン

(8) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-(2-シクロヘキシルエチル)-エチレンジアミン

(9) 1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロヘキシルメチルホモピペラジン

(10) N-(6-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン

(11) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロペンチル-エチレンジアミン

(12) 1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロプロピルメチル-3-メチル-1,4-ジアザブタン

(13) N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロブチルメチル-エチレンジアミン

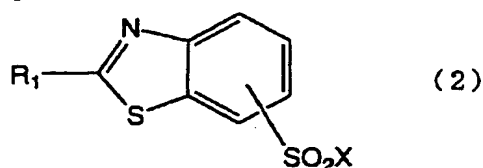
(14) N-(2-メチル-7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン

目的化合物(1)の酸付加塩としては、薬学上許容される塩が好ましく、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸との酸付加塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩を挙げるができる。他の公知の酸との付加塩も包含されることは言うまでもない。

【0016】本発明の目的化合物(1)は、種々の方法で製造することができる。例えば、化合物(1)は、一般式(2)

【0017】

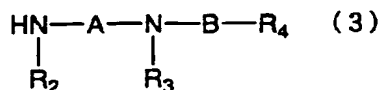
【化3】



【0018】(式中、Xはハロゲン原子を示し、R₁は前記と同じ意味を有する)で表される化合物〔以下、単に「化合物(2)」と称する〕を不活性溶媒中、一般式(3)

【0019】

【化4】

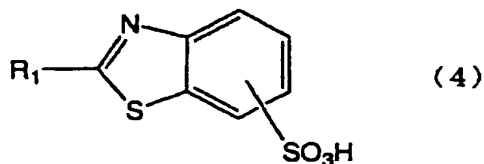


【0020】(式中、R₂、R₃、R₄、AおよびBは前記と同じ意味を有する)で表されるアミン(3)〔以下、単に「アミン(3)」と称する〕を反応させることにより得られる。アミン(3)はそれ自体公知の方法、例えば実験化学講座第4版20巻284頁(丸善株式会社、1992年発行)、Synthesis(1975)135-146やTetrahedron Letters, 29(1988)50, 6651-6654およびJ. Org. Chem. 58(1993)14, 3736-3741に記載の方法などに準じて合成できる。

【0021】上記化合物(2)は一般式(4)

【0022】

【化5】



【0023】(式中、R₁は前記と同じ意味を有する)で表されるスルホン酸(4)を、例えばJ. Medical Chemistry 32, 42-46(1989)等に記載の公知の方法によりスルホニルハロゲン化物に変換することにより得られる。例えば、塩化チオニルでクロル化する方法は好適な一例である。スルホン酸(4)はそれ自体公知の方法、例えばBull. Soc. Chim. Belges, 80, 43-58(1971)に記載の方法などにより合成できる。

【0024】化合物(2)とアミン(3)との反応で使

用される不活性溶媒としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル等のエーテル類、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等が挙げられる。これらは単独、あるいは混合溶媒として用いることができる。不活性溶媒の使用量は、化合物(2)に対して重量比で1-100倍、好ましくは5-50倍が例示される。

【0025】化合物(2)とアミン(3)との反応は、
10 酸受容体の存在下で行うのが好ましい。用いられる酸受容体としては、例えば、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメチラート等のアルカリ金属化合物、ピリジン、トリメチルアミン、トリエチルアミン等の有機第3級アミンが挙げられる。酸受容体の使用量は、化合物(2)に対して通常0.3-10倍モル、好ましくは1-3倍モルが例示される。

【0026】上記反応におけるアミン(3)の使用量は、化合物(2)に対し、1-20倍モル、好ましくは
20 1-10倍モルである。酸受容体の非存在下では2.5-5倍モルであることが特に好ましく、酸受容体の存在下では1-3倍モルであることが特に好ましい。反応温度は、一般的には-30-120℃であり、好ましくは-20-50℃である。反応時間は一般的には0.5-48時間であり、好ましくは0.5-6時間であるが、薄層クロマトグラフィー(TLC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等により反応経過を追跡することが可能であるから、化合物(2)の消失を待つて適宜反応を終了させればよい。

【0027】このようにして得られた反応液から目的化合物(1)を遊離塩基の状態で採取するには、反応溶媒が親水性溶媒である場合には、該溶媒を留去し、残渣を非親水性溶媒に溶解した後、弱アルカリ水溶液、水等で洗浄して、溶媒を留去することにより行われる。反応溶媒が非親水性溶媒である場合には、そのまま弱アルカリ水溶液、水等で洗浄した後、溶媒を留去することにより行われる。

【0028】本発明の目的化合物(1)は公知の方法により酸付加塩を形成することができる。例えば、目的化合物(1)をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等の無機酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸を挙げることができる。勿論、他の公知の酸も使用できることは言うまでもない。

【0029】本発明の化合物(1)を酸付加塩とすることにより、保存安定性が向上する；水溶性が高まることにより経口投与がしやすくなる；精製・結晶化が容易に

なり品質・規格を一定に維持しやすくなる等の利点が生じるが、所望であれば、上記酸付加塩から、例えば実験化学講座第4版20巻284頁(丸善株式会社、1992年発行)等に記載の公知の方法によりアルカリ処理することにより目的化合物(1)を再び遊離塩基の状態を得ることもできる。その酸付加塩としては、薬理学的に許容される酸付加塩が好ましい。得られた目的化合物

(1) またはその酸付加塩をさらに精製する場合には、公知の方法、例えば、再結晶化、シリカゲル等の公知の担体を用いるカラムクロマトグラフィーにより行うことができる。

【0030】本発明の目的化合物(1)およびその薬理学的に許容される酸付加塩〔以下、単に「本発明化合物」ということがある〕は、強い気管平滑筋弛緩作用を示し、またIgE抗体産生抑制作用を有すること、ラットに300mg/kg経口投与しても死亡例は認められなかったことから、医薬として使用しても安全な化合物であり、医薬品の活性成分として有用な物質である。従って、本発明の他の態様によれば、本発明化合物の有効量を薬理学的に投与可能な担体とを含有する医薬組成物が提供される。この医薬組成物は、喘息予防・治療剤、気管支拡張剤、またはIgE抗体レベルの異常上昇(以下、異常と示すことがある)により起こる疾病の予防・治療剤として使用することができる。IgE抗体レベルの異常により起こる疾病は、IgEの産生異常で惹起される病気であり、例えば、アトピー型喘息、アトピー性皮膚炎、鼻アレルギー等のアレルギー性疾患が挙げられる。

【0031】上記医薬組成物の製剤化のための剤形としては、錠剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤、座剤、懸濁剤、カプセル剤、注射剤、吸入剤等が挙げられるが、その製造のためには、これらの製剤に応じた各種担体を使用される。例えば、経口剤の担体としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぶん、結晶セルロース等の賦形剤；ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、でんぶん、アラビアゴム、ゼラチン、ブドウ糖、白糖、トラガント、アルギン酸ナトリウム等の結合剤；カルボキシメチルセルロース、でんぶん、炭酸カルシウム等の崩壊剤；ステアリン酸、精製タルク、蔗糖脂肪酸エステル、水素添加植物油、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等の滑沢剤；ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、蔗糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80等の界面活性剤；レシチン、大豆油、グリセリン等の添加剤、流動性促進剤、着色剤を挙げることができる。

【0032】本発明化合物を注射剤等の非経口剤とする場合には、担体としての希釈剤、例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を使用することができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐

剤、安定剤、等張化剤、無痛化剤等を加えてもよい。また吸入剤の調製の際には、ポリクロロモノフルオロメタン等を溶媒として用いることができる。

【0033】本発明化合物をヒトに投与する際には、錠剤、散剤、顆粒剤、坐剤、懸濁剤、カプセル剤の形で経口投与することができ、また、点滴を含む注射剤、さらにはクリームまたはスプレーの形で非経口投与することができる。その投与量は、適用症、投与形態、患者の年齢、体重、症状の度合いによって異なるが、一般的には成人1日当たり3~300mgを1~3回に分けて投与される。投与期間は数日~2カ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間共に増減することができる。

【0034】

【発明の効果】次に、本発明化合物の薬理作用について述べる。

A. モルモットより摘出した気管標本におけるKCI収縮に対する気管平滑筋弛緩作用

(1) KCI収縮に対する阻害試験方法モルモットの摘出気管標本を用いる方法(高木、小沢；薬物学実験、100-102頁、1960年、南山堂、藤原、柴田；薬理学基礎実験法、131-134頁1982年、杏林出版)に従って、本発明化合物の気管平滑筋弛緩作用を測定した。

【0035】350~500gの雄性モルモット(ハートレート系、黒田純系動物)の摘出気管標本をクレブス・ヘンズライト栄養液(インドメタシン $3\mu\text{M}$ 含有)を満たしたマグヌス装置(容量20ml)に等尺性(初期負荷1.5g)に吊るし、95%酸素、5%炭酸ガス通気下、液温を37℃に保ちながら、KCI水溶液(終濃度20mM)をマグヌス管内に適用して気管標本を収縮させた。

【0036】収縮が安定した後、蒸留水または生理食塩水に溶かした後述の実施例に記載の本発明化合物をマグヌス管内に累積的に加え、その弛緩作用を観察し、用量反応曲線を得た。測定終了後、ババベリン $100\mu\text{M}$ 添加により最大弛緩を求め、その時の弛緩率を100%とした。標本数は全て3とした。対照品としてWO92-14712号国際公開明細書に記載の1-(2-(6-ベンゾチアゾールスルホニルアミノ)エチル)-4-(3-フェノキシプロピル)ピペラジン二塩酸塩を用いた。

(2) 測定結果

測定結果は表1に示す通りである。

【0037】

【表1】

| 被 験 薬 | 弛緩率 (%) |
|-------------|---------|
| 化合物1 (塩酸塩) | 70.1 |
| 化合物2 (塩酸塩) | 41.6 |
| 化合物3 (塩酸塩) | 40.7 |
| 化合物4 (塩酸塩) | 31.4 |
| 化合物5 (塩酸塩) | 53.1 |
| 化合物6 (塩酸塩) | 44.0 |
| 化合物7 (塩酸塩) | 42.0 |
| 化合物8 (塩酸塩) | 47.3 |
| 化合物9 (塩酸塩) | 13.0 |
| 化合物10 (塩酸塩) | 12.5 |
| 化合物11 (塩酸塩) | 81.5 |
| 化合物12 (塩酸塩) | 37.8 |
| 化合物13 (塩酸塩) | 91.0 |
| 対照品 | 6.8 |

【0038】上記表1の結果から明らかな通り、本発明化合物はモルモット摘出気管におけるKC1収縮に対する気管平滑筋弛緩作用を有するのに対し、WO92-14712号国際公開明細書に記載の対照品は、本試験条件下においては殆ど気管平滑筋弛緩作用を有さないことが認められた。従って、本発明の目的化合物(1)またはその薬理学的許容される酸付加塩は、モルモット摘出気管標本におけるKC1収縮に対する気管平滑筋弛緩作用を有するので、気管支拡張剤として、ひいては喘息予防・治療剤として有用である。

B. マウス脾臓細胞におけるIgE抗体産生抑制効果

(1) 測定方法

Cellular Immunology, 145, 299-310 (1992) または Immunology Letters, 34, 99-104 (1992) に記載の方法に準じて、本発明化合物のIgE抗体産生抑制作用を評価した。すなわち、6-8週齢の雌性AKRマウス(Charles River社製)の腹腔内に4mg水酸化アルミニウムゲル(PIERCE社製)に吸着させた10 μ gのジニトロフェニル化コンアルブミン(dinitrophenylconalbumin, DNP-conalbumin) (幅誠二; 免疫実験操作法B, 1129頁、日本免疫学会編に従って調製したもの)を投与した。4週間経過後、脾臓を摘出し、すりつぶして得た脾臓細胞とClick's MEM培地(Irvine scientific社製)にて浮遊液を調製した。

【0039】この脾臓細胞1 \times 10⁴個及びマウスTh2クローン細胞(D10.G4.1)(ATCC社製)2 \times 10⁵個を200 μ lの10%牛胎児血清を含むclick's MEM培地中で1ng/mlのDNP-conalbuminとともに7日間培養後、その上清を回収した。International Archi 50

ves of Allergy and Applied Immunology, 85, 47-54, (1988)に記載の方法に準じて、本発明化合物のIgE抗体産生量を測定した。すなわち、上清中のIgE抗体は至適濃度のラット抗マウスIgEモノクローナル抗体(2 μ g/ml)とビオチン標識ラット抗マウスIgE抗体モノクローナル抗体(2 μ g/ml)およびアビジンペルオキシダーゼ(2.5 μ g/ml)(フナコシ社製)を用いる酵素免疫測定法によって定量した。2種類のラット抗マウスIgEモノクローナル抗体はInternational Archives of Allergy and Applied Immunology, 85 47-54 (1988)に記載の方法に従って調製し、そのうちの1種類をビオチン標識キット(米国

American Qualex社製)を用いてビオチン標識した。本発明化合物は1 μ g/mlの濃度で培養全期間に渡って培地中に添加した。対照品(1)としてWO92-14712号国際公開明細書に記載の1-[2-(6-ベンゾチアゾールスルホニルアミノ)エチル]-4-(3-フェノキシプロピル)ピペラジン二塩酸塩、対照品(2)、(3)としてWO94-19336号国際公開明細書に記載の以下の化合物を用いた。

対照品(1) 1-[2-(6-ベンゾチアゾールスルホニルアミノ)エチル]-4-(3-フェノキシプロピル)ピペラジン二塩酸塩

対照品(2) N-[2-(3, 4-メチレンジオキシベンジルアミノ)エチル]-7-ベンゾチアゾールスルホンアミド塩酸塩

対照品(3) N-[2-(3-フルオロベンジルアミノ)エチル]-7-ベンゾチアゾールスルホンアミド塩酸塩

(2) 測定結果

測定結果は表2に示す通りである。

【0040】

【表2】

| 被 験 薬 | I g E 産生抑制率 (%) |
|--------------|-----------------|
| 化合物 1 (塩酸塩) | 51 |
| 化合物 2 (塩酸塩) | 75 |
| 化合物 3 (塩酸塩) | 30 |
| 化合物 4 (塩酸塩) | 85 |
| 化合物 5 (塩酸塩) | 52 |
| 化合物 6 (塩酸塩) | 78 |
| 化合物 7 (塩酸塩) | 50 |
| 化合物 8 (塩酸塩) | 52 |
| 化合物 9 (塩酸塩) | 72 |
| 化合物 10 (塩酸塩) | 24 |
| 化合物 11 (塩酸塩) | 43 |
| 化合物 12 (塩酸塩) | 23 |
| 化合物 13 (塩酸塩) | 39 |
| 対照品 (1) | ≤ 10 |
| 対照品 (2) | ≤ 10 |
| 対照品 (3) | ≤ 10 |

【0041】上記表 2 の結果から明らかな通り、本試験条件下において本発明化合物は WO 92-14712 号国際公開明細書に記載の対照品、WO 94-19336 号国際公開明細書に記載の対照品に比べて著しく強い I g E 抗体産生抑制作用を有することが認められた。従って、本発明の目的化合物 (1) またはその薬理学的上許容される酸付加塩は I g E 抗体産生抑制作用を有するので、I g E 抗体産生抑制剤、あるいは I g E 抗体レベルの異常により起こる疾病の予防・治療剤として有用である。また喘息治療・予防剤としても有用である。

【0042】以上の通り本発明化合物は、従来公知の WO 92-14712 号に開示される化合物と比較して顕著に強い気管平滑筋弛緩作用を示し、末端にシクロアルキルアルキルアミド基を有さないベンゾチアゾールスルホンアミド誘導体にはない強い I g E 抗体産生抑制作用を有することから、新規且つ進歩性を有する物質であることが認められた。

【0043】

【実施例】次に、実施例を挙げて、本発明化合物の製造例について更に詳細に説明する。尚、以下の実施例で得られた目的化合物 (1) の塩酸塩の核磁気共鳴スペクトル (NMR) および質量分析スペクトル (F a b M S) は後記の表 3 及び表 4 に記載する。

実施例 1

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン (化合物 1) およびその塩酸塩

7-ベンゾチアゾールスルホン酸 12 g に塩化チオニル 120 ml とジメチルホルムアミド 1.2 ml を加え 3 時間加熱還流した。反応後、減圧下、塩化チオニルを留去した。残渣を氷水 100 ml で溶解し、飽和炭酸ナト

リウム水溶液で pH 6 に調整し、ジクロロメタン 100 ml で抽出した。このジクロロメタン層を氷冷下、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 26.1 g を含むジクロロメタン 100 ml の溶液に 30 分で滴下し、0~5℃で 1 時間攪拌した。

【0044】反応終了後、反応混合液を水 200 ml で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲル (和光ゲル C-200、和光純薬社製、日本国、600 g) カラムにチャージし、溶出溶媒としてメタノール-クロロホルム混合溶媒 (5~10%メタノール) を用いるカラムクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物 1 を得た。収量 10.8 g (収率 55%)。

【0045】得られた化合物 1 (10.8 g) をメタノール 100 ml に溶解し、当量の塩酸水を加え 10 分間攪拌した。減圧下溶媒を留去して化合物 1 の塩酸塩を得た。収量 11.2 g (収率 94%)。

実施例 2

1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロヘキシルメチル-3-メチル-1,4-ジアザブタン (化合物 6) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 26.1 g の代わりに 1-シクロヘキシルメチル-2-メチル-1,4-ジアザブタン 28.2 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 6 を得た。収量 10.2 g (収率 50%) また、化合物 6 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 10.1 g (収率 90%)

実施例 3

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-(2-シクロヘキシルエチル)-エチレンジアミン (化合物 8) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 26.1 g の代わりに N-2-シクロヘキシルエチル-エチレンジアミン 28.2 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 8 を得た。収量 9.4 g (収率 46%) また、化合物 8 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 8.5 g (収率 82%)

実施例 4

N-(6-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン (化合物 10) およびその塩酸塩

実施例 1 において、7-ベンゾチアゾールスルホン酸 12 g の代わりに 6-ベンゾチアゾールスルホン酸 12 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 10 を得た。収量 9.6 g (収率 49%) また、化合物 10 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 10.1 g (収率 93%)

実施例 5

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロペンチルメチル-エチレンジアミン (化合物 2) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに N-シクロペンチルメチル-エチレンジアミン 2.3 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 2 を得た。収量 9.4 g (収率 49%) また、化合物 2 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 10.0 g (収率 96%)

実施例 6

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロプロピルメチル-エチレンジアミン (化合物 3) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに N-シクロプロピルメチル-エチレンジアミン 1.9 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 3 を得た。収量 8.8 g (収率 51%) また、化合物 3 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 8.6 g (収率 87%)

実施例 7

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘプチルメチル-エチレンジアミン (化合物 4) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに N-シクロヘプチルメチル-エチレンジアミン 2.8 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 4 を得た。収量 11.4 g (収率 56%) また、化合物 4 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 11.2 g (収率 89%)

実施例 8

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘプチルメチル-トリメチレンジアミン (化合物 5) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに N-シクロヘキシルメチル-トリメチレンジアミン 2.8 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 5 を得た。収量 9.7 g (収率 47%) また、化合物 5 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 10.2 g (収率 96%)

実施例 9

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシル-エチレンジアミン (化合物 7) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに N-シクロヘキシル-エチレンジアミン 2.3 g を用いる以外は実施例 1 と

実質的に同様の方法で、表題の化合物 7 を得た。収量 9.9 g (収率 52%) また、化合物 7 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 9.7 g (収率 88%)

実施例 10

1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロヘキシルメチルホモピペラジン (化合物 9) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに 4-シクロヘキシルメチルホモピペラジン 3.2 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 9 を得た。収量 12.9 g (収率 59%) また、化合物 9 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 12.7 g (収率 90%)

実施例 11

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロペンチル-エチレンジアミン (化合物 11) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに N-シクロペンチル-エチレンジアミン 2.1 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 11 を得た。収量 10.2 g (収率 56%) また、化合物 11 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 9.7 g (収率 85%)

実施例 12

1-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-4-シクロプロピルメチル-3-メチル-1,4-ジアザブタン (化合物 12) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに 1-シクロプロピルメチル-2-メチル-1,4-ジアザブタン 2.1 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 12 を得た。収量 9.9 g (収率 54%) また、化合物 12 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 9.3 g (収率 84%)

実施例 13

N-(7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロプロピルメチル-エチレンジアミン (化合物 13) およびその塩酸塩

実施例 1 において、N-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン 2.6 g の代わりに N-シクロプロピルメチル-エチレンジアミン 2.1 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同様の方法で、表題の化合物 13 を得た。収量 10.5 g (収率 58%) また、化合物 13 の塩酸塩を実施例 1 と同様にして得た。収量 9.9 g (収率 85%)

実施例 14

N-(2-メチル-7-ベンゾチアゾールスルホニル)-N'-シクロヘキシルメチル-エチレンジアミン (化

合物 14) およびその塩酸塩

実施例 1 において、7-ベンゾチアゾールスルホン酸 1
2 g の代わりに 2-メチル-7-ベンゾチアゾールスル
ホン酸 12.8 g を用いる以外は実施例 1 と実質的に同
様の方法で、表題の化合物 14 を得た。収量 11 g (収*

* 率 54%) また、化合物 14 の塩酸塩を実施例 1 と同様
にして得た。収量 9.9 g (収率 82%)
【0046】
【表 3】

| 化合物 番号 | NMR (δ ppm) (DMSO-d ₆ /D ₂ O, TMS) | Fab MS QMH ⁺ |
|-----------|---|----------------------------|
| 1 | 0.9-1.0 (2H)、1.1-1.2 (3H)、 1.7-1.8 (6H)、2.7 (2H)、3.0 (2H)、3.1 (2H)、7.8 (1H)、8.0 (1H)、8.4 (1H)、9.6 (1H) | 354 |
| 2 | 1.1-1.3 (2H)、1.4-1.8 (6H)、 2.1 (2H)、2.9 (2H)、3.0 (2H)、 3.1 (2H)、7.8 (1H)、8.0 (1H)、 8.4 (1H)、9.6 (1H) | 340 |
| 3 | 0.3-0.4 (2H)、0.5-0.6 (2H)、 0.9-1.1 (1H)、2.8 (2H)、2.9- 3.0 (2H)、3.0-3.1 (2H)、7.8 (1H)、8.0 (1H)、8.4 (1H)、9.6 (1H) | 312 |
| 4 | 1.0-1.9 (13H)、2.8 (2H)、2.9 -3.2 (4H)、7.8 (1H)、8.0 (1H) 、8.4 (1H)、9.6 (1H) | 368 |
| 5 | 0.8-1.0 (2H)、1.0-1.3 (3H)、 1.5-1.9 (8H)、2.7 (2H)、2.8- 3.0 (4H)、7.8 (1H)、8.0 (1H)、 8.4 (1H)、9.6 (1H) | 368 |
| 6 | 0.8 (3H)、0.8-1.0 (2H)、1.1- 1.3 (3H)、1.6-1.8 (6H)、2.6- 2.8 (2H)、2.8-2.9 (2H)、3.6- 3.8 (1H)、7.8 (1H)、8.1 (1H)、 8.4 (1H)、9.6 (1H) | 368 |
| 7 | 1.0-1.3 (5H)、1.6 (1H)、1.6- 1.8 (2H)、1.9-2.0 (2H)、3.0 (2H)、3.1 (2H)、7.8 (1H)、8.0 (1H)、8.4 (1H)、9.6 (1H) | 340 |
| 8 | 0.8-1.0 (2H)、1.1-1.4 (4H)、 1.4-1.5 (2H)、1.5-1.7 (5H)、 2.8-3.1 (6H)、7.8 (1H)、8.0 (1H)、8.4 (2H)、9.6 (1H) | 368 |
| 9 | 0.8-1.0 (2H)、1.0-1.3 (3H)、 1.5-1.9 (6H)、2.0-2.2 (2H)、 2.9 (2H)、3.1-3.3 (2H)、3.3- 3.7 (5H)、3.9 (1H)、7.8 (1H)、 8.0 (1H)、8.4 (1H)、9.6 (1H) | 394 |

【0047】

【表 4】

(つづき)

| | | |
|----|---|-----|
| 10 | 0.8-1.0 (2H)、1.1-1.3 (3H)、 1.5-1.7 (6H)、2.7 (2H)、3.0 (2H)、3.1 (1H)、8.0 (1H)、8.3 (1H)、8.8 (1H)、9.7 (1H) | 354 |
| 11 | 1.4-1.8 (6H)、1.8-2.0 (2H)、 2.9-3.0 (2H)、3.0-3.2 (2H)、 3.4 (1H)、7.8 (1H)、8.0 (1H)、 8.4 (1H)、9.6 (1H) | 326 |
| 12 | 0.3 (2H)、0.5 (2H)、0.9 (3H)、 1.1 (1H)、2.8 (2H)、2.9 (2H)、 3.7 (1H)、7.8 (1H)、8.1 (1H)、 8.4 (1H)、9.6 (1H) | 326 |
| 13 | 1.6-2.1 (6H)、2.5-2.6 (1H)、 2.9-3.0 (4H)、3.0-3.1 (2H)、 7.8 (1H)、8.0 (1H)、8.4 (1H)、 9.5 (1H) | 326 |
| 14 | 0.8-1.0 (2H)、1.0-1.3 (3H)、 1.5-1.8 (6H)、2.7-2.8 (2H)、 2.8 (3H)、2.9-3.0 (2H)、3.0- 3.2 (2H)、7.7 (1H)、7.9 (1H)、 8.2 (1H) | 368 |